January 1987
(edited June 1995)

Glyphosate

Guideline

The interim maximum acceptable concentration (IMAC) for glyphosate in drinking water is 0.28 mg/L (280 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Glyphosate ($C_3H_6NO_5P$), or N-phosphonomethyl glycine, is a systemic herbicide used in high volume (0.5–1 million kilograms in 1986 and over 2 million kilograms in 1990) for non-selective weed control on rights-of-way, in forestry plantations, in site preparation for plantings of many crops and as a foliage desiccant for selected crops (wheat, barley, legumes, mustard, flax and forage crops).[1–3]

Glyphosate is a weak organic acid. To increase its solubility, glyphosate is usually formulated as the isopropylamine salt ($C_6H_{17}N_2O_5P$, Roundup).[3–5] Surfactants (e.g., polyoxyethylene amine) and inerts are added to some formulations.[6]

Glyphosate is water soluble (12 g/L at 25°C),[7] and its vapour pressure is low ($<1 \times 10^{-5}$ Pa at 25°C).[6] It is stable to hydrolysis in water but undergoes rapid microbial degradation in natural surface waters. Some photolysis can also occur.[7] Strong adsorption to particulate matter may be a factor in glyphosate's removal from water.[8] Glyphosate's half-life in surface waters after forestry spraying in Manitoba was less than 24 hours.[9]

In soils, glyphosate undergoes microbial degradation to the metabolite aminomethylphosphonic acid (AMPA), which is slowly degraded to carbon dioxide and simple inorganic compounds. Glyphosate is classed as moderately persistent in soil, with a half-life of 20–100 days, depending on soil conditions.[10,11] It is strongly adsorbed to soils,[12] especially soils with neutral or low pH or low phosphate levels[10] and in the presence of fulvic acid and the cations Fe^{2+}, Fe^{3+} and Al^{3+}. Glyphosate would therefore not be expected to migrate to groundwater supplies after application. The metabolite AMPA acts in a similar manner. Glyphosate was rated as a non-leacher by Agriculture Canada, ranking 72nd of the 86 pesticides considered.[13,14]

Exposure

Glyphosate and AMPA have not been detected in drinking water supplies. This may be because of the lack of monitoring studies and technical difficulties with available analytical methods.

Owing to their physicochemical properties, glyphosate and AMPA would be expected only in surface waters after direct application or after soil erosion due to precipitation, which could lead to contamination of downstream drinking water supplies. Experimental data indicate that glyphosate concentrations of 200–300 µg/L immediately after direct spraying in standing water drop to half this value in approximately three weeks.[15] Direct spraying of glyphosate on lakes and ponds at 1 kg/ha resulted in an initial concentration of 1100 µg/L, dropping to 149 µg/L at two days and 55 µg/L after five days.[9] In Quebec, the effect of glyphosate application for standard forestry practice (buffer zones of 30 m) was tested by monitoring eight streams and several ponds and drainage ditches.[16] None of the 60 samples at the eight streams contained detectable levels (detection limit 1.0 µg/L), although glyphosate was detected in two drainage ditch samples (maximum 16.9 µg/L). In the ponds, which were sprayed directly, the concentration was 2800 µg/L immediately post-spraying and fell to 288 µg/L after 24 hours.

Residues of glyphosate may occur in wheat and barley, products made from these grains (including beer), lentils, soybeans and peas; concentrations in many cases are below or near the detection limit (0.05 mg/kg). The metabolite AMPA was only occasionally detected, usually at less than 2% of the total glyphosate residue; it was concluded that AMPA could be omitted from residue considerations.[4,17] The theoretical maximum dietary intake of glyphosate was calculated to be about 2.7 µg/kg bw per day, based on 1986 data.[18]

Analytical Methods and Treatment Technology

Glyphosate in water can be determined using direct aqueous injection high-pressure liquid chromatography (HPLC) with post-column derivatization. In this method, a small aliquot (200 µL) of filtered water is injected into a reverse-phase HPLC column. The post-column reactions involve oxidation of glyphosate to glycine, which then reacts with o-phthalaldehyde to form an isoindole that is measured fluorometrically. The detection limit for this method is 6 µg/L for tap-water and 9 µg/L for groundwater.[19]

Glyphosate can be removed from drinking water by conventional treatment. Bench-scale treatability studies[20] indicate that oxidation, using chlorination or ozonation, is an effective treatment technique for glyphosate.

Health Effects

Pharmacokinetics

Glyphosate is incompletely absorbed (15–40%) by the oral route.[21] AMPA is also incompletely absorbed, at 20%.[22] Dermal absorption of glyphosate formulation (Roundup) in monkeys was only 2% after seven days of topical application.[23]

After oral or intraperitoneal administration of both a single dose and 12 days of repeated doses, glyphosate was excreted almost entirely in urine, largely in unchanged form, although small amounts of the metabolite AMPA were also found. Biliary excretion and enterohepatic circulation occurred only to a minor extent.[4,21] Absorbed doses of AMPA were also excreted almost entirely via the urine, with less than 0.1% of the dose eliminated as labelled carbon dioxide.[22] Clearance of a single dose of glyphosate after 120 hours was 94% in males and females. With daily administration in the diet for 14 days, tissue levels reached maximum values by the sixth day of administration, with levels decreasing in the order kidneys (<1 ppm), spleen, fat, liver, ovaries, heart and muscle. Residues declined quickly once treatment ceased, with kidney levels dropping to 0.1 ppm at the end of a 10-day recovery period.[21]

Some concern has been expressed over the possibility that glyphosate could react with nitrite in the diet to form N-nitrosophosphonomethyl glycine (NPMG), a putative carcinogen.[24]

Effects in Laboratory Animals and Humans

Glyphosate is acutely toxic to rats via the oral or dermal route at doses as low as 3800 mg/kg bw, with most values above 5000 mg/kg bw.[21] LD_{50} values thus approach 1% of body weight.[25] There appear to be few toxic effects except body weight reduction and increased kidney weights at high doses. Glyphosate was only slightly irritating to skin and eyes when tested on 346 human volunteers, and there was no evidence of photoirritation or allergic or photoallergic contact dermatitis.[26] In animal tests for skin and eye irritation, glyphosate was classed as slightly irritating and the formulated product Roundup as moderately irritating.[25] Roundup was also more toxic (17–32 times) to fish than the parent compound, probably because of the amine salt or its surfactants.[25]

In a subchronic study, glyphosate was administered by gelatin capsule to beagle dogs (six per group) at doses of 0, 20, 100 or 500 mg/kg bw per day for one year.[27] There were no clinical signs of toxicity, and no treatment-related changes in body or organ weights or in ophthalmological, haematological, clinical chemistry or urinary parameters were observed.[27] A slightly increased incidence of lymphoid nodules was observed in the epididymis at the highest dose level, and a conservative NOAEL was considered to be 100 mg/kg bw per day.[28]

In a chronic toxicity/carcinogenicity study carried out with CD-1 mice (50 per sex per group), glyphosate was administered in the diet at 0, 0.1, 0.5 or 3% (0, 1000, 5000 and 30 000 ppm) for 24 months.[29] In high-dose males, a slight increase in liver necrosis (hepatic hypertrophy and centrilobular necrosis), some interstitial kidney nephrosis and hyperplasia of the urinary bladder were observed. Slight decreases in body weight gain were noted in both males and females at the high dose. There were no other treatment-related changes in body or organ weights, food and water consumption or haematological parameters, and there were no clinical signs of toxicity at any dose levels. The NOAEL was considered to be 5000 ppm, equivalent to 814 mg/kg bw per day for males.[29] There were no significant increases in the frequency of neoplastic lesions, although three small renal tubule adenomas were observed in high-dose males; their incidence was below that in the historical controls. Glyphosate was not considered to be tumorigenic to mice in this study.[21,30]

In a two-year feeding/oncogenicity study, Sprague-Dawley rats (50 per sex per dose) were administered technical glyphosate at 0, 60, 200 and 600 ppm in the diet (equivalent to intakes of 0, 3.0, 10.3 or 31.4 mg/kg bw per day for males and 0, 3.4, 11.2 or 34 mg/kg bw per day for females).[31] There was a consistent tendency for reduced body weight gains in treated males during most of the growth period, but effects on body weight were not considered to be treatment-related.[21] No other adverse effects were observed on mortality, food and water intake, absolute or relative organ weights, haematology, clinical chemistry or urinalysis. The incidence of interstitial cell testicular tumours was slightly elevated in low- and high-dose groups; however, it was not dose-related, it was close to historical control values and it was deemed unlikely to be

treatment-related. The highest dose (31.4 or 34 mg/kg bw per day) was considered to be the no-observed-adverse-effect level (NOAEL for this study.[21,31,32] Equivocal evidence of a slightly increased incidence of thyroid C-cell carcinomas was noted in high-dose females by Health Canada toxicologists. Because of concern over this finding, the lowest dose of 3.0 mg/kg bw per day was suggested as the NOAEL, based on the trend to body weight gain reductions seen in males.[18]*

In a repeat study, the same strain of rats was administered glyphosate in the diet at higher doses of 0, 2000, 8000 or 20 000 ppm for two years.[33] At the highest dose level (20 000 ppm, or approximately 1000 mg/kg bw per day), body weight and body weight gains were reduced in females, increased liver weights, cataractogenic effects (degenerative lens changes) and testicular effects (not further defined) were noted in males, and an increased incidence of stomach irritation was observed in both sexes (statistically significant in females). One evaluation[28] reported no indication of any tumorigenic activity at any dose; however, a second evaluation[6] stated that the incidence of adenomas of the pancreatic islet cells was increased in low- and high-dose males but was not dose-related, and the trend test was negative. No pancreatic carcinomas were observed. The NOAEL was considered to be 8000 ppm, equivalent to 362 mg/kg bw per day.[28,33]

Glyphosate was not mutagenic in a battery of *in vitro* and *in vivo* short-term tests, including the Ames test, with and without metabolic activation, on four strains of *Salmonella typhimurium*, a recombination assay with *Bacillus subtilis* H17(rec+) and M45(rec–), a reverse mutation test with *Escherichia coli* WP2her, a forward mutation assay with Chinese hamster ovary cells and an unscheduled DNA repair assay using rat hepatocytes. Negative *in vivo* tests included a mouse dominant lethal assay at oral doses of 200–1000 mg/kg bw and a host-mediated assay on rat bone marrow at intraperitoneal doses of 200–1000 mg/kg.[21,34]

No teratogenic effects were observed in rabbit and rat studies at doses as high as 350 and 3500 mg/kg bw per day, respectively. In the rat study (25 per group), gavage dose levels were 0, 300, 1000 and 3500 mg/kg bw. Severe maternal toxicity was observed at the high dose, with diarrhoea, red nasal discharge, reduced body weight gain and six deaths by day 17. Reproduction, including total implants, viable foetuses and resorptions, was adversely affected at this dose level, and foeto-toxicity was evident, with observations of unossified sternebrae and kidney anomalies (three pups).[21,34] In the rabbit study, groups of 16 females received 0, 75, 175 and 350 mg/kg bw per day by gavage on days 6–27 of gestation. Maternal toxicity was apparent at both middle and high dose levels (diarrhoea, nasal discharge, transient body weight reduction and deaths in two and 10 females from the mid- and high-dose groups, respectively). Treatment-related effects on the number of viable foetuses and on early or late resorptions and an increased incidence of skeletal variation were noted in the high-dose group.[21,34] The NOAELs for maternal and foetal toxicity were 75 and 175 mg/kg bw per day, respectively.

No adverse reproductive effects were noted in a two-litter, three-generation rat study in which groups of 12 male and 24 female S-D rats were given glyphosate in the diet at dose levels of 0, 3, 10 or 30 mg/kg bw for 60 days, continued throughout mating, gestation and lactation, for three generations. The no-observed-effect-level (NOEL) was considered to be at or above the highest dose level of 30 mg/kg bw.[21]

Rationale

Based on evaluations by the Food Directorate of Health Canada,[18] a negligible daily intake (NDI) for glyphosate was established as follows:

$$\text{NDI} = \frac{3.0\ \text{mg/kg bw per day}}{100} = 0.03\ \text{mg/kg bw per day}$$

where:
- 3.0 mg/kg bw per day was the NOAEL for reduced body weight gain in a two-year rat feeding/oncogenicity study[31]
- 100 is the uncertainty factor (×10 for interspecies variation and ×10 for intraspecies variation in an adequate long-term study).

The interim maximum acceptable concentration (IMAC) for glyphosate in drinking water is derived from the NDI as follows:

$$\text{IMAC} = \frac{0.03\ \text{mg/kg bw per day} \times 70\ \text{kg} \times 0.20}{1.5\ \text{L/d}} = 0.28\ \text{mg/L}$$

where:
- 0.03 mg/kg bw per day is the NDI established by the Food Directorate of Health Canada
- 70 kg is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of total daily intake of glyphosate allocated to water (theoretical maximum intake from food is 9% of the NDI)
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water for an adult.

References

1. Environment Canada/Agriculture Canada. Pesticide Registrant Survey, 1986 report. Commercial Chemicals Branch, Conservation and Protection, Environment Canada, Ottawa (1987).

2. Environment Canada/Agriculture Canada. Pesticide Registrant Survey, 1990. Commercial Chemicals Branch, Conservation and Protection, Environment Canada, Ottawa (1993).

* A later independent analysis by three pathologists discounted the relationship between treatment and the C-cell tumours.[28]

3. Worthing, C.R. (ed.). The pesticide manual. A world compendium. 7th edition. The British Crop Protection Council. Lavenham Press, Lavenham, U.K. (1983).

4. Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Pesticide residues in food — 1986. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues, 29 September – 8 October 1986, Rome, Italy. FAO Plant Production and Protection Paper 77. p. 30 (1986).

5. Canadian Council of Resource and Environment Ministers (CCREM). Canadian water quality guidelines. Environment Canada, Ottawa (1987).

6. World Health Organization. Glyphosate. Environmental Health Criteria, International Programme on Chemical Safety (IPCS), Geneva (1994).

7. Brønstad, J.O. and Friestad, H.O. Behaviour of glyphosate in the aquatic environment. In: The herbicide glyphosate. E. Grossbard and D. Atkinson (eds.). Butterworths, London, U.K. p. 200 (1985).

8. Tooby, T.E. Fate and biological consequences of glyphosate in the aquatic environment. In: The herbicide glyphosate. E. Grossbard and D. Atkinson (eds.). Butterworths, London, U.K. p. 206 (1985).

9. Beck, A.E. Glyphosate residues in surface water following 1985 Manfor Ltd. field trials. Water Standards and Studies Report No. 87-4, Manitoba Environment and Workplace Safety and Health (1987). Cited in Environment Canada. Guidelines for water quality. Vol. 2. Organic chemical substances. Glyphosate (draft background document). Inland Waters Directorate. 34 pp. (1987).

10. Torjensson, L. Behaviour of glyphosate in soils and its degradation. In: The herbicide glyphosate. E. Grossbard and D. Atkinson (eds.). Butterworths, London, U.K. p. 137 (1985).

11. Willis, G.H. and McDowell, L.L. Pesticides in agricultural runoff and their effects on downstream water quality. Environ. Toxicol. Chem., 1: 267 (1983).

12. Spencer, E.Y. Guide to the chemicals used in crop protection. 7th edition. Research Branch, Agriculture Canada, Ottawa (1982).

13. Agriculture Canada. Pesticide priority scheme for Water Monitoring Program. Unpublished report, Pesticide Directorate (1986).

14. Agriculture Canada. Revision to pesticide priority scheme for Water Monitoring Program. Pesticide Directorate (1993).

15. Monsanto Canada. Information to support the establishment of a maximum acceptable concentration of glyphosate in drinking water, provided to Dr. P. Toft, Bureau of Chemical Hazards, Environmental Health Directorate, Health and Welfare Canada (1985).

16. Legris, J. and Couture, G. Résidus de glyphosate dans l'eau et les sédiments suite à des pulvérisations terrestres en milieu forestier en 1986. Publication 3322, Gouvernement du Québec, ministère de l'Energie et des Ressources, Service des études environnementales, Québec (1989).

17. Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Pesticide residues in food — Evaluations 1987: Part 1 — Residues. Joint Meeting on Pesticide Residues, Rome, Italy. FAO Plant Production and Protection Paper 86/1. p. 71 (1988).

18. Health and Welfare Canada. National pesticide residue limits in foods. Chemical Evaluation Division, Food Directorate, Ottawa (1986).

19. U.S. Environmental Protection Agency. U.S. EPA draft method — analysis of glyphosate in drinking water by direct aqueous HPLC injection with post-column derivatization. EMSL-CI, Cincinnati, OH, June (1988).

20. Speth, T.S. The removal of glyphosate from drinking water, 1990. Cited in U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations. Fed. Regist., 57(138): 31776 (1992).

21. Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Pesticide residues in food — 1986. Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR), Rome, Italy. FAO Plant Production and Protection Paper 78/2. p. 63 (1987).

22. Colvin, L.B., Moran, S.J. and Miller, J.A. The metabolism of aminomethylphosphonic acid-^{14}C in the laboratory rat. Report No. 303 (unpublished), Monsanto Environmental Health Laboratory, St. Louis, MO (1973), cited in reference 21.

23. Maibach, H.I. Roundup formulation. Elimination and dermal penetration in monkeys. Report No. 81/349 (unpublished), University of California, submitted to Monsanto (1983), cited in reference 21.

24. Sutherland, M.L. Metabolism of N-nitrosophosphonomethyl-glycine in the laboratory rat. Report No. MSL 0242 (unpublished), Monsanto Environmental Health Laboratory, St. Louis, MO (1978), cited in reference 21.

25. Atkinson, D. Toxicological properties of glyphosate — a summary. In: The herbicide glyphosate. E. Grossbard and D. Atkinson (eds.). Butterworths, London, U.K. p. 127 (1985).

26. Maibach, H.I. Irritation, sensitive, photoirritation and photo-sensitization assays with a glyphosate herbicide. Contact Dermatitis, 15: 152 (1986).

27. Reyna, M.S. Twelve month study of glyphosate administered by gelatin capsule to beagle dogs. Unpublished report, Monsanto Environmental Health Laboratory, St. Louis, MO (1985), cited in reference 21.

28. Health and Welfare Canada. Health Protection Branch internal status report on glyphosate. Food Directorate, Ottawa (1992).

29. Hogan, G.K. A chronic feeding study of glyphosate in mice. Unpublished report from Bio/Dynamics Inc. for Monsanto (1983), cited in reference 21.

30. U.S. Environmental Protection Agency. Glyphosate, paraquat oncogenicity pointed out to DEA by EPA's OPP. Pestic. Toxic Chem. News, August 14 (1985).

31. Lankas, G.R. A lifetime feeding study of glyphosate (Roundup technical) in rats. Unpublished report from Bio/Dynamics Inc. for Monsanto (1981), cited in reference 21.

32. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations, synthetic organic chemicals, proposed rule. Fed. Regist., 50(219): 47021 (1985).

33. Monsanto. Chronic study of glyphosate administered in feed to albino rats (Project No. MSL-10495). Unpublished report, Monsanto Environmental Health Laboratory, St. Louis, MO (1990), cited in references 6 and 28.

34. U.S. Environmental Protection Agency. Pesticide tolerances for glyphosate. Fed. Regist., 50(228): 48615 (1985).

Janvier 1987
(révisé en juin 1995)

Le glyphosate

Recommandation

La concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) de glyphosate dans l'eau potable est de 0,28 mg/L (280 µg/L).

Identité, utilisation et sources dans l'environnement

Le glyphosate ($C_3H_6NO_5P$), ou N-phosphono-méthylglycine, est un herbicide systémique utilisé en grande quantité (entre 0,5 et 1 million de kilogrammes en 1986 et plus de 2 millions de kilogrammes en 1990) comme herbicide non sélectif sur les emprises, dans les plantations forestières, pour la préparation du sol en vue de l'ensemencement de nombreuses cultures et comme défoliant pour certaines autres (blé, orge, légumes, moutarde sauvage, lin et cultures fourragères).[1,2]

Le glyphosate est un acide organique faible. Pour accroître sa solubilité, on le prépare habituellement sous forme de sel d'isopropylamine ($C_6H_{17}N_2O_5P$, Roundup).[3-5] On ajoute des agents tensio-actifs (par exemple la polyoxyéthylène amine) et des supports à certaines préparations.[6]

Le glyphosate est soluble dans l'eau (12 g/L à 25 °C)[7] et sa tension de vapeur est faible ($<1 \times 10^{-5}$ Pa à 25 °C).[6] Il est stable à l'hydrolyse dans l'eau mais subit une dégradation microbienne rapide dans les eaux de surface naturelles. Une certaine photodécomposition peut également se produire.[7] Lorsqu'on retire le glyphosate de l'eau, sa forte adsorption sur les particules facilite la tâche.[8] La demi-vie du glyphosate dans les eaux de surface après une pulvérisation en forêt au Manitoba s'est révélée inférieure à 24 heures.[9]

Dans les sols, le glyphosate subit une dégradation microbienne qui le métabolise en un acide aminométhyl-phosphonique (AMPA), qui se décompose ensuite lentement en dioxyde de carbone et en composés inorganiques simples. Le glyphosate est considéré comme modérément persistant dans le sol, avec une demi-vie de 20 à100 jours, selon l'état du sol.[10,11] Il est fortement adsorbé sur les sols,[12] en particulier les sols à pH neutre ou faible, ou à faibles niveaux de phosphate[10] et en présence d'acide fulvique et de cations Fe^{2+}, Fe^{3+} et Al^{3+}. Après son application, le glyphosate n'est donc pas censé migrer dans les eaux souterraines d'approvisionnement. Le métabolite AMPA a le même comportement. Le glyphosate est considéré comme non lixiviant par Agriculture Canada et, sous ce rapport, arrive au 72e rang des 86 pesticides répertoriés.[13,14]

Exposition

On n'a pas détecté de glyphosate ni d'AMPA dans les sources d'alimentation en eau potable; cela peut s'expliquer par l'absence de surveillance suivie et par les difficultés techniques que posent les méthodes d'analyse disponibles.

Compte tenu de leurs propriétés physico-chimiques, on ne devrait retrouver de glyphosate ou d'AMPA dans les eaux de surface que dans les heures qui suivent l'application directe ou lorsque des précipitations ont provoqué une érosion du sol qui peut entraîner une contamination des sources d'alimentation en eau potable qui sont en aval. Les données expérimentales indiquent que des concentrations de glyphosate de 200 à 300 µg/L relevées immédiatement après pulvérisation directe dans de l'eau stagnante chutent de moitié en trois semaines environ.[15] On a observé que la pulvérisation directe de glyphosate dans les lacs et les étangs à raison de 1 kg/ha entraîne une concentration initiale de 1 100 µg/L, qui tombe à 149 µg/L après deux jours et à 55 µg/L après cinq jours.[9] Au Québec, on a testé l'effet de l'application de glyphosate dans les pratiques ordinaires de foresterie (zone tampon de 30 m) en effectuant des prélèvements dans huit cours d'eau et dans plusieurs étangs et fossés.[16] Aucun des 60 échantillons prélevés dans les huit cours d'eau ne contenait suffisamment de glyphosate pour qu'on puisse le détecter (seuil de détection de 1,0 µg/L), mais on a détecté du glyphosate dans deux échantillons provenant de fossés (maximum de 16,9 µg/L). Dans les étangs qui ont reçu une pulvérisation directe, la concentration était de 2 800 µg/L immédiatement après la pulvérisation et avait chuté à 288 µg/L 24 heures plus tard.

On peut trouver des résidus de glyphosate dans le blé et l'orge ainsi que dans les produits fabriqués à partir

de ces céréales (y compris la bière) et dans les lentilles, le soja et les pois. La concentration est souvent inférieure au seuil de détection ou près de ce seuil (0,05 mg/kg). Le métabolite AMPA n'a été détecté qu'occasionnellement, généralement dans une proportion inférieure à 2 % des résidus totaux de glyphosate. On en a conclu qu'on pouvait ne pas tenir compte de l'AMPA dans les analyses de résidus.[4,17] En s'appuyant sur les données de 1986, on a évalué l'absorption maximale théorique de glyphosate dans l'alimentation à environ 2,7 µg/kg p.c. par jour.[18]

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

On peut déterminer la présence de glyphosate dans l'eau en utilisant la chromatographie liquide haute performance à injection directe aqueuse avec dérivation post-colonne. Selon cette méthode, un petit prélèvement (200 µL) d'eau filtrée est injecté dans une colonne de chromatographie liquide haute performance en phase inversée. Les réactions post-colonne sont notamment l'oxydation du glyphosate en glycine, laquelle réagit ensuite avec l'o-phthalaldéhyde pour former un isoindole que l'on mesure par fluorimétrie. Le seuil de détection pour cette méthode est de 6 µg/L dans le cas de l'eau du robinet et de 9 µg/L dans le cas de l'eau souterraine.[19]

On peut enlever le glyphosate de l'eau potable par un traitement traditionnel. Les études de traitabilité en laboratoire[20] indiquent que l'oxydation à partir de la chloration ou de l'ozonation est une technique de traitement efficace.

Effets sur la santé

Pharmacocinétique

Le glyphosate est absorbé de façon incomplète (de 15 à 40 %) par voie orale,[21] de même que l'AMPA (à 20 %).[22] Des tests sur des singes ont révélé que l'absorption cutanée de la préparation de glyphosate Roundup n'était que de 2 % après sept jours d'application locale.[23]

Après administration orale ou intrapéritonéale d'une dose unique et de doses répétées pendant 12 jours, le glyphosate a été éliminé presque entièrement dans l'urine, en grande partie sous une forme inchangée, même si l'on a trouvé de petites quantités d'AMPA. On n'a observé une excrétion biliaire et une circulation entéro-hépathique qu'en faibles quantités.[4,21] Les doses d'AMPA absorbées ont également été excrétées presque entièrement dans l'urine; moins de 0,1 % de la dose a été éliminée sous la forme de dioxyde de carbone marqué.[22] Après 120 heures, une dose unique de glyphosate était éliminée à 94 % chez les mâles et les femelles. Dans le cas de l'administration quotidienne dans l'alimentation pendant 14 jours, les concentrations tissulaires ont atteint leur valeur maximale au sixième jour d'administration et les concentrations ont diminué dans l'ordre suivant : reins (<1 ppm), rate, tissus adipeux, foie, ovaires, cœur et muscles. Les résidus ont diminué rapidement après l'interruption du traitement; les concentrations dans les reins n'étaient plus que de 0,1 ppm à la fin d'une période de rétablissement de 10 jours.[21]

On a évoqué la possibilité que le glyphosate réagisse avec le nitrite dans l'alimentation pour former le N-nitrosophosphonométhylglycine, un cancérogène possible.[24]

Effets sur les animaux de laboratoire et les êtres humains

Par voie orale ou cutanée, le glyphosate a une toxicité aiguë pour les rats à des doses aussi faibles que 3 800 mg/kg p.c., la plupart des valeurs étant au-dessus de 5 000 mg/kg p.c.[21] La DL_{50} se situe aux environs de 1 % du poids corporel.[25] Il semble y avoir peu d'effets toxiques à hautes doses excepté une réduction du poids corporel et un accroissement du poids du foie. Le glyphosate n'a causé que de légères irritations à la peau et aux yeux lorsqu'on l'a testé sur 346 volontaires et l'on n'a pas trouvé trace de photo-irritation ou de dermatite de contact allergique ou photoallergique.[26] Les tests sur les animaux ont permis de considérer le glyphosate comme légèrement irritant pour la peau et les yeux, et la préparation Roundup comme modérément irritante.[25] Roundup est également jugé plus toxique (de 17 à 32 fois plus) pour les poissons que le composé d'origine, probablement en raison du sel aminé ou de ses surfactifs.[25]

Dans une étude subchronique, on a administré du glyphosate dans des capsules de gélatine à des chiens beagle (six par groupe) à des doses de 0, 20, 100 ou 500 mg/kg p.c. par jour pendant un an.[27] On n'a pas observé de signes cliniques de toxicité et aucun changement dans le poids corporel ou dans le poids des organes n'a pu être relié au traitement, non plus que dans la chimie ophtalmologique, hématologique ou clinique ou dans les paramètres urinaires.[27] À la dose la plus élevée, on a noté en revanche une incidence légèrement accrue de nodules lymphoïdes dans l'épididyme et l'on a considéré qu'il serait prudent d'établir à 10 mg/kg p.c. par jour[28] la dose sans effet nocif observé (NOAEL).

Dans une étude de la toxicité chronique ou de l'action cancérogène conduite sur des souris CD-1 (50 par sexe par groupe), on a administré pendant 24 mois du glyphosate dans l'alimentation à raison de 0, 0,1, 0,5 ou 3 % (0, 1 000, 5 000 et 30 000 ppm).[29] À haute dose, on a observé chez les mâles une légère augmentation de la nécrose du foie (hypertrophie

hépatique et nécrose centro-lobulaire), un syndrome néphrotique intersticiel et une hyperplasie de la vessie ainsi qu'une légère diminution de la prise de poids, tant chez les mâles que chez les femelles. On n'a pas observé d'autres changements liés au traitement dans le poids corporel ou le poids des organes, la consommation d'eau ou d'aliments, non plus que dans les paramètres hématologiques, et il n'y a eu aucun signe clinique de toxicité, quelle que soit la dose. On a considéré que le NOAEL pourrait être de 5 000 ppm, ce qui équivaut à 814 mg/kg p.c. par jour pour les mâles.[29] Il n'y a pas eu d'augmentation notable de la fréquence des lésions néoplasiques, même si l'on a observé trois petits adénomes des tubes urinaires chez les mâles soumis à de fortes doses; l'incidence de ces adénomes était inférieure à ce qui a été observé dans les contrôles antérieurs. Dans cette étude, le glyphosate n'a pas été considéré comme oncogène pour les souris.[21,30]

Dans une étude sur les effets oncogènes dans l'alimentation, portant sur deux ans, on a administré à des rats Sprague-Dawley (50 par sexe par dose) du glyphosate de qualité technique à raison de 0, 60, 200 et 600 ppm dans leur alimentation (équivalant à des doses de 0, 3,0, 10,3 ou 31,4 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et à 0, 3,4, 11,2 ou 34 mg/kg p.c. par jour pour les femelles).[31] On a observé une tendance uniforme à la réduction de la prise de poids chez les mâles traités pendant la plus grande partie de la période de croissance, mais les effets sur le poids corporel n'ont pas été considérés comme liés au traitement.[21] On n'a pas observé d'autres effets nocifs au niveau de la mortalité, de l'absorption d'aliments ou d'eau, du poids absolu ou relatif des organes, de l'hématologie, de la chimie clinique ou de l'analyse des urines. L'incidence des tumeurs des cellules intersticielles du testicule a été légèrement élevée dans les groupes soumis à de faibles doses et à des doses élevées. Toutefois, elle n'était pas liée à la dose; elle était près des valeurs de contrôle relevées antérieurement et l'on a jugé peu vraisemblable qu'elle soit liée au traitement. La dose la plus élevée (31,4 ou 34 mg/kg p.c. par jour) a été considérée comme étant le NOAEL pour cette étude.[21,31,32] Les toxicologues de Santé Canada ont noté une incidence légèrement plus élevée de carcinomes des cellules parafolliculaires de la thyroïde chez les femelles, qu'ils ont jugée potentiellement liée au glyphosate. En raison des préoccupations suscitées par cette observation, on a proposé la dose inférieure de 3,0 mg/kg p.c. par jour comme NOAEL, d'après la tendance à la réduction des prises de poids observée chez les mâles.[18*]

Dans une nouvelle étude, on a administré à la même souche de rats du glyphosate dans l'alimentation à des doses plus élevées (0, 2 000, 8 000 ou 20 000 ppm) pendant deux ans.[33] À la dose la plus élevée (20 000 ppm ou environ 1 000 mg/kg p.c. par jour), on a observé une réduction du poids corporel et de la prise de poids chez les femelles, une augmentation du poids du foie, des effets cataractogènes (modification dénégérative du cristallin), des effets sur les testicules (non autrement définis) chez les mâles ainsi qu'une incidence accrue de l'irritation de l'estomac chez les deux sexes (statistiquement significative chez les femelles). Une évaluation[28] faisait état de l'absence d'indice d'activité oncogène quelle que soit la dose; toutefois, une seconde évaluation[5] a mentionné que l'incidence des adénomes des îlots de Langerhans était accrue chez les mâles soumis à des doses faibles et élevées, mais qu'elle n'était pas liée aux doses et le test de tendance s'est révélé négatif. On n'a pas observé de carcinomes du pancréas. La NOAEL était considérée comme étant de 8 000 ppm, soit 362 mg/kg p.c. par jour.[28,33]

Le glyphosate est apparu comme non mutagène dans une batterie de tests de courte durée *in vitro* et *in vivo*, dont le test d'Ames avec et sans activation métabolique sur quatre souches de *Salmonella typhimurium*, un essai de recombinaison avec *Bacillus subtilis* H17 (rec+) et M45 (rec-), un test de réversion avec *E. coli* WP2her, un test de mutation avec les ovaires de hamsters chinois et une analyse de réparation de l'ADN non programmée sur les cellules hépatiques du rat. Parmi les tests *in vivo* négatifs, mentionnons une bio-analyse de létalité dominante chez les souris à des doses orales de 200 à 1 000 mg/kg p.c. et une épreuve avec cellules-hôtes sur de la moelle osseuse de rat à des doses de 200 à 1 000 mg/kg[21,34] administrées par voie intrapéritonéale.

On n'a observé aucun effet tératogène dans les études sur le lapin et le rat à des doses aussi élevées que 350 et 3 500 mg/kg p.c. par jour, respectivement. Dans l'étude sur le rat (25 par groupe), les doses de gavage étaient de 0, 300, 1 000 et 3 500 mg/kg p.c. On a remarqué plusieurs cas de toxicité maternelle à dose élevée, caractérisée par une diarrhée, un écoulement nasal rouge, une prise de poids réduite et six morts au dix-septième jour. Ces doses avaient également un effet nocif sur la reproduction, y compris la totalité des implants, les fœtus viables et les résorptions. La toxicité fœtale était évidente et l'on a observé l'absence d'ossification du sternèbre, ainsi que des anomalies des reins (chez trois nouveau-nés).[21,34] Dans l'étude portant sur le lapin, les groupes de 16 femelles ont reçu 0, 75, 175 et 350 mg/kg p.c. par jour par gavage, du sixième au vingt-septième jour de la gestation. La toxicité maternelle était évidente tant chez les animaux soumis

* Une analyse indépendante effectuée ultérieurement par trois anatomo-pathologistes a écarté la relation entre le traitement et les tumeurs de cellules parafolliculaires.

aux doses moyennes que chez ceux soumis à des doses élevées (diarrhée, écoulement nasal, réduction occasionnelle du poids corporel et mort de deux et de dix femelles des groupes recevant des doses moyennes et élevées, respectivement). On a observé des effets liés au traitement sur le nombre de fœtus viables et sur les résorptions fœtales précoces ou tardives et une incidence accrue d'effets variables sur le squelette dans le groupe auquel on administrait des doses élevées.[21,34] Les NOAEL pour la toxicité maternelle et fœtale étaient de 75 et de 175 mg/kg p.c. par jour, respectivement.

On n'a pas noté d'effets nuisant à la reproduction dans une étude portant sur deux portées de trois générations de rats au cours de laquelle on avait administré à des groupes de 12 mâles et de 24 femelles de rats Sprague-Dawley du glyphosate dans l'alimentation à des doses de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg p.c. pendant 60 jours, de façon continue au cours de l'accouplement, de la gestation et de la lactation. Le NOEL était censé être au niveau de la dose la plus élevée ou au-dessus de 30 mg/kg p.c.[21]

Justification

D'après les évaluations de la Direction des aliments de Santé Canada,[18] l'apport quotidien négligeable (AQN) pour le glyphosate a été établi de la façon suivante :

$$\text{AQN} = \frac{3{,}0 \text{ mg/kg p.c./j}}{100} = 0{,}03 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

étant donné que :

- 3,0 mg/kg p.c. par jour est la NOAEL pour la réduction de prise de poids dans une étude des effets oncogènes dans l'alimentation du rat effectuée sur deux ans[31]
- 100 est le facteur d'incertitude (×10 pour la variation inter-espèces et ×10 pour la variation intra-espèces dans une étude adéquate de longue durée).

La concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) de glyphosate dans l'eau potable est calculée à partir de l'AQN de la façon suivante :

$$\text{CMAP} = \frac{0{,}03 \text{ mg/kg p.c./j} \times 70 \text{ kg} \times 0{,}20}{1{,}5 \text{ L/j}} = 0{,}28 \text{ mg/L}$$

étant donné que :

- 0,03 mg/kg p.c./j est l'AQN établie par la Direction des aliments de Santé Canada
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 indique la proportion d'apport quotidien total de glyphosate autorisée dans l'eau (l'apport maximal théorique dans les aliments est de 9 % de l'AQN)
- 1,5 L/j est la consommation quotidienne moyenne d'eau potable d'un adulte.

Références bibliographiques

1. Environnement Canada/Agriculture Canada. Sondage auprès des titulaires d'enregistrement. Rapport de 1986. Direction des pesticides, Agriculture Canada, et Direction des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, Ottawa (1987).

2. Environnement Canada/Agriculture Canada. Sondage auprès des titulaires d'enregistrement. Rapport de 1990. Direction des pesticides, Agriculture Canada, et Direction des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, Ottawa (1993).

3. Worthing, C.R. (dir. de publ.). The pesticide manual. A world compendium. 7e édition. The British Crop Protection Council. Lavenham Press, Lavenham, R.-U. (1983).

4. Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture/Organisation mondiale de la santé(FAO/OMS). Résidus de pesticides dans les aliments – 1986. Rapport de la réunion mixte du Groupe d'experts de la FAO sur les résidus de pesticides, 29 septembre – 8 octobre 1986, Rome, Italie. Document 77 de la FAO sur la production et la protection des plantes. p. 30 (1986).

5. Conseil canadian des ministres des ressources et de l'environnement (CCMRE). Recommandations pour la qualité des eaux du Canada. Environnement Canada, Ottawa (1987).

6. Organisation mondiale de la santé. Glyphosate. Critères de la qualité sanitaire de l'environnement, Programme international de sécurité des produits chimiques (IPCS), Genève (1994).

7. Bronstad, J.O. et Friestad, H.O. Behaviour of glyphosate in the aquatic environment. Dans : The herbicide glyphosate. E. Grossbard et D. Atkinson (dir. de publ.). Butterworths, Londres, R.-U., p. 200 (1985).

8. Tooby, T.E. Fate and biological consequences of glyphosate in the aquatic environment. Dans : The herbicide glyphosate. E. Grossbard et D. Atkinson (dir. de publ.). Butterworths, Londres, R.-U., p. 206 (1985).

9. Beck, A.E. Glyphosate residues in surface water following 1985 Manfor Ltd. field trials. Water Standards and Studies Report No. 87-4, Manitoba Environment and Workplace Safety and Health (1987). Cité dans Environnement Canada : Recommandations pour la qualité de l'eau, vol. 2. Substances chimiques organiques. Glyphosate (ébauche de document de travail). Direction des eaux intérieures, 34 pp. (1987).

10. Tortensson, L. Behaviour of glyphosate in soils and its degradation. Dans : The herbicide glyphosate. E. Grossbard et D. Atkinson (dir. de publ.). Butterworths, London, R.-U., p. 137 (1985).

11. Willis, G.H. et McDowell, L.L. Pesticides in agricultural runoff and their effects on downstream water quality. Environ. Toxicol. Chem., 1 : 267 (1983).

12. Spencer, E.Y. Guide to the chemicals used in crop protection. 7e édition. Direction de la recherche, Agriculture Canada, Ottawa (1982).

13. Agriculture Canada. Pesticide priority scheme for Water Monitoring Program. Rapport inédit. Direction des pesticides (1986).

14. Agriculture Canada. Revision to pesticide priority scheme for Water Monitoring Program. Direction des pesticides (1993).

15. Monsanto Canada. Renseignements appuyant l'établissement d'une concentration maximale acceptable du glyphosate dans l'eau potable, communiqués à M.P. Toft, Bureau des dangers des produits chimiques, Direction de l'hygiène du milieu, Santé nationale et Bien-être social Canada (1985).

16. Legris, J. et Couture, G. Résidus de glyphosate dans l'eau et les sédiments suite à des pulvérisations terrestres en milieu forestier en 1986. Publication 3322, Gouvernement du Québec, ministère de l'Énergie et des Ressources, Service des études environnementales, Québec (1989).

17. Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture/Organisation mondiale de la santé(FAO/OMS). Résidus de pesticides dans les aliments -1986. Évaluations 1987 : Première partie – Résidus. Réunion mixte sur les résidus de pesticides, Rome, Italie. Document 86/1 de la FAO sur la production et la protection des plantes. p. 71 (1988).

18. Santé nationale et Bien-être social Canada. National pesticide residue limits in foods. Division d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, Ottawa (1986).

19. U.S. Environmental Protection Agency. U.S. EPA draft method analysis of glyphosate in drinking water by direct aqueous HPLC injection with post-column derivatization. EMSL-CI, Cincinnati, OH, juin (1988).

20. Speth, T.S. The removal of glyphosate from drinking water, 1990. Cité dans : U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations. Fed. Regist., 57(138) : 31776 (1992).

21. Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture/Organisation mondiale de la santé(FAO/OMS). Résidus de pesticides dans les aliments -1986. Réunion mixte sur les résidus de pesticides (JMPR), Rome, Italie. Document 77/2 de la FAO sur la production et la protection des plantes. p. 63 (1987).

22. Colvin, L.B., Moran, S.J. et Miller, J.S. The metabolism of aminomethylphosphonic acid-^{14}C in the laboratory rat. Rapport n° 303 (inédit), Monsanto Environmental Health Laboratory, St. Louis, MO (1973), cité à la référence 21.

23. Maibach, H. I. Roundup formulation. Elimination and dermal penetration in monkeys. Rapport n° 81/349 (inédit), University of California, soumis à Monsanto (1983), 21.

24. Sutherland, M. L. Metabolism of N-nitrosophosphono-methylglycine in the laboratory rat. Rapport n° MSL 0242 (inédit), Monsanto Environmental Health Laboratory, St. Louis, MO (1978), cité à la référence 21.

25. Atkinson, D. Toxicological properties of glyphosate: a summary. Dans : The herbicide glyphosate. E. Grossbard et D. Atkinson (dir. de publ.). Butterworths, London, R.-U. p. 127 (1985).

26. Maibach, H. I. Irritation, sensitive, photoirritation and photosensitization assays with a glyphosate herbicide. Contact Dermatitis, 15 : 152 (1986).

27. Reyna, M.S. Twelve month study of glyphosate administered by gelatin capsule to beagle dogs. Unpublished report, Monsanto Environmental Health Laboratory, St. Louis, MO (1985), cité à la référence 21.

28. Santé nationale et Bien-être social Canada. Rapport interne sur le glyphosate. Direction des aliments, Ottawa (1992).

29. Hogan, G.K. A chronic feeding study of glyphosate in mice. Rapport inédit préparé par Bio/Dynamics Inc. pour Monsanto (1983), cité à la référence 21.

30. U.S. Environmental Protection Agency. Glyphosate, paraquat oncogenicity pointed out to DEA by EPA's OPP. Pestic. Toxic Chem. News, 14 août (1985).

31. Lankas, G.R. A lifetime feeding study of glyphosate (Roundup technical) in rats. Rapport inédit préparé par Bio/Dynamics Inc. pour Monsanto (1981), cité à la référence 21.

32. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations, synthetic organic chemicals, proposed rule. Fed. Regist., 50(219) : 47021 (1985).

33. Monsanto. Chronic study of glyphosate administered in feed to albino rats (Projet n° MSL-10495). Rapport inédit, Monsanto Environmental Health Laboratory, St. Louis, MO (1990), cité aux références 6 et 28.

34. U.S. Environmental Protection Agency. Pesticide tolerances for glyphosate. Fed. Regist., 50(228) : 48615 (1985).